

Untersuchungen über den Intracutantest in der allergologischen Diagnostik

Thomas Müller

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553805_0023

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps - Universität Marburg an der Lahn
(Direktor : Professor Dr. med. H. C. Friederich)

Untersuchungen über den Intracutantest
in der allergologischen Diagnostik

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Thomas Müller
aus
Recklinghausen

Marburg 1973



Angenommen von dem Fachbereich Humanmedizin
Marburg am :
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan :
Referent : Prof. Dr. H. C. Friederich
Correferent :

INHALTSVERZEICHNIS

=====

Seite

E I N L E I T U N G	1
M A T E R I A L u n d M E T H O D E	11
1. VERSUCHSREIHE, Teil 1.....	11
a) Versuchsaufbau.....	11
b) Versuchsauswertung.....	13
c) Statistische Auswertung.....	14
Teil 2.....	14
a) Versuchsaufbau.....	14
b) Versuchsauswertung.....	16
c) Statistische Auswertung.....	17
Ergebnisse der 1. Versuchsreihe, Teil 1 und 2..	17
2. VERSUCHSREIHE.....	22
a) Versuchsaufbau.....	22
b) Untersuchte Kollektive.....	26
c) Auswertung.....	27
d) Statistische Auswertung.....	27
Ergebnisse der 2. Versuchsreihe.....	28
Teil 1.....	28
Teil 2.....	31
Teil 3.....	33
3. VERSUCHSREIHE.....	33
a) Versuchsaufbau.....	34
b) Auswertung.....	35
Ergebnisse der 3. Versuchsreihe.....	35
D I S K U S S I O N	37
Z U S A M M E N F A S S U N G	47
L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	48

E I N L E I T U N G

=====

Die vorliegende Untersuchung hat die Frage nach einer möglichst exakten Beurteilung cutan-vaskulärer allergologischer Tests zum Thema. Es sind daher einige grundsätzliche Bemerkungen über die allergischen Erscheinungsformen und ihre objektiven Nachweismöglichkeiten angebracht.

Der Begriff "Allergie" wurde 1906 von dem Wiener Pädiater von PIRQUET in den klinischen Sprachgebrauch eingeführt. Er definierte den Terminus "Allergie" als ein "Andersreagieren" des Organismus, dessen Reaktivität in qualitativer, quantitativer und zeitlicher Hinsicht verändert sei. Heute weiß man aber, daß für das Zustandekommen einer allergischen Reaktion das Vorhandensein spezifischer, gegen das A n t i g e n (Allergen) gerichteter A n t i - k ö r p e r verantwortlich ist (DOERR). Die Manifestation einer Allergie erfolgt durch die Auslösung einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Die A l l e r - g o l o g i e ist somit ein Teil der Immunologie.

Die jeder Überempfindlichkeit zugrunde liegende Tatsache ist, daß der Organismus nach erstmaliger Einwirkung eines antigenen Reizes sich bei erneutem Kontakt in seiner Verhaltensweise geändert hat. Die schwerste Form der allergischen Reaktion ist der anaphylaktische Schock, wie er z.B. bei wiederholter

parentaler Applikation artfremder Sera auftritt. Nach Überstehen eines anaphylaktischen Schockes kann sich ein vorübergehendes, bis zu zwei Wochen dauerndes Refraktärstadium ausbilden; d.h. weitere in diesem Zeitraum erfolgende Kontakte mit dem spezifischen Antigen werden reaktionslos vertragen. Dieser auch Antianaphylaxie (OTTO, 1906) bezeichnete Zustand ist auch dann zu erreichen, wenn man an Stelle einer einzigen Dosis unter besonderen Kautelen das Antigen in hoher Verdünnung fraktioniert in den Organismus bringt. Diese Tatsache macht man sich gelegentlich bei der Therapie bestimmter Allergosen zunutze, indem eine "spezifische Hyposensibilisierung" durchgeführt wird; d.h. man appliziert subcutan die allergene Substanz in fortlaufend steigenden Dosen. Serologisch ist der Erfolg dieser Behandlung durch das Auftreten eines Antikörpertyps gekennzeichnet, der im Gegensatz zu den "Reaginen" hitzestabiler ist und von COOKE als "blocking antibody" herausgestellt wurde.

A n t i g e n e oder Allergene sind Eiweißkörper, die als unbelebte Proteine in pflanzlicher und tierischer Nahrung sowie als Pollen und organischer Staub in der Luft vorkommen. In belebter Form wirken Parasiten, Protozoen, Bakterien und Viren als Antigene. Auch körpereigene Proteine können antigenen Charakter bekommen. Niedermolekulare Substanzen, wie z.B. Gelatine oder Benzoeabkömmlinge sind als Haptene (Halbantigene) allein nicht imstande, eine Antikörperbildung zu induzieren. Es bedarf einer "Kompletierung" zum Vollantigen mittels einer "Proteinschiene"

also einem Eiweißkonjugat, um die Antikörperbildung in Gang zu bringen.

A n t i k ö r p e r werden auf den Reiz eines körperfremden Stoffes, des Antigens, in Plasmazellen gebildet. Die Zeit bis zum Vorhandensein reaktionsfähiger Antikörper wird als Sensibilisierungszeit bezeichnet und beträgt im allgemeinen 9-12 Tage. Es werden die frei zirkulierenden oder an Zellen (vorwiegend Mastzellen) adsorbierten Antikörper (Immunglobuline vom Typ IgA, IgG, IgM und IgE) von den zellvermittelten Antikörpern (an lymphoide Zellen gebunden) unterschieden. Erstgenannte sind für den Frühreaktionstyp einer allergischen Manifestation verantwortlich, letztgenannte sind an den allergischen Reaktionen des Spättyps beteiligt.

Bei der Reaktion des Spättyps ist das Zusammentreten von Antigen und Antikörper in dem Sinne verzögert, daß es längerer Zeit bedarf, damit die Reaktion klinisch sichtbar wird. Dieser Reaktionstyp kommt bei bestimmten allergischen Erkrankungen, wie den Kontaktekzemen und bei chronischen Infektionskrankheiten, z.B. der Tuberkulose, vor. Im Unterschied zu der unten besprochenen Gruppe sind hier die Antikörper nicht im Serum, also humoral nachweisbar, sondern sind an die lymphoretikulären Zellen gebunden. Gemäß dem Charakter dieses Allergietyps sind die lokalen Antworten auf den antigenen Reiz erst nach 8-73 Stunden ablesbar.

Zu den allergischen Erkrankungen des Frühtyps gehören vor allem die Inhalationsallergien. Natur-

gemäß werden durch Inhalationsallergene (Schwebstoffe im Aeroplankton) vorzugsweise die Schleimhäute der Atemwege betroffen, und führen zu charakteristischen klinischen Symptomen (Rhinitis, Bronchitis, Asthma bronchiale usw.). Es können aber auch durch Fernauslösung allergische Reaktionen an resorptionsfernen Organen auftreten, nämlich dann, wenn die Inhalationsallergene die Kontaktflächen durchbrechen und sich hämatogen weiterverbreiten. Dieser Mechanismus manifestiert sich klinisch z.B. als Urticaria, Quincke-Ödem oder Migräne.

Die verbreitetste durch Inhalationsallergene hervorgerufene Erkrankung ist die Allergopathia pollinosa (GEISSLER) (Synonyme: Heuschnupfen, Heufieber, Heuasthma etc.). Diese Erkrankung ist die allergische Reaktion der Schleimhäute des Auges und des Respirationstraktes auf die Invasion von Pollen verschiedener Pflanzen. Die Manifestation der Pollenallergie ist auf die Pollenflugzeit (gewöhnlich von Mai bis September) beschränkt. Diese streng saisonale Bindung ist daher ein wichtiges differentialdiagnostisches Kriterium.

Im Rahmen der Diagnostik der Allergopathia pollinosa kommt den Hautproben eine besondere Bedeutung zu. Positive Reaktionen lassen sich an der Haut in Form von Quaddelbildung und Reflexerythem im Bereich der Kontaktstelle des als Vollantigen anzusehenden Pollenextraktes mit dem Corium, der gefäßführenden Schicht der Haut erzielen. Die Haut ist bei diesen Erkrankungen mit hautsensibilisierenden Reaginen (IgE-

Antikörpern) angereichert. Der Hauttest liefert gerade bei Pollenallergie-Verdacht recht zuverlässige Ergebnisse. Bei der Behandlung der Allergopathia pollinosa kommt neben der symptomatischen besonders eine kausale Therapie in Form der spezifischen Hyposensibilisierung in Betracht. Auch für asthmoide Beschwerden mit spastischer Obstruktion der Bronchien kann gelegentlich eine Pollenallergie in Frage kommen. Jedoch kommen als Ursache des Asthma bronchiale meist Allergene in Form von Hausstaub und Schimmelpilzen in Betracht. Daneben können chemische und physikalische Reize, also eine nichtallergische Auslösung, eine Rolle spielen. Ebenso sind gelegentlich psychische Faktoren ursächlich beteiligt. In Analogie zur unten beschriebenen sog. Lewis' Trias an der Haut hat HERXHEIMER eine dreifache Reaktion des Bronchus beschrieben. Es sind dies muköse Dyskrinie, Schleimhautödem und Bronchospasmus, die den klinischen Krankheitsverlauf des Asthma bronchiale bestimmen.

Diese Gruppe allergischer Erkrankungen ist also dadurch gekennzeichnet, daß ihre Symptomatik unmittelbar nach Kontakt mit dem Allergen beginnt und frühreaktiv abläuft. Sie kommt durch eine Verbindung des Allergens mit dem spezifischen Antikörper zustande. Durch Degranulation von Mastzellen werden sogenannte Mediatorsubstanzen frei, die das anaphylaktische Reaktionsbild hervorrufen. Die Annahme einer Intervention von Mediatorsubstanzen gründet sich auf folgende Tatsachen (WERNER) :

1. Nach oder schon während allergischer Reaktionsvorgänge treten in den reagierenden Geweben und bei Schockzuständen im Blut biogene Amine und andere pharmakodynamische Stoffe vermehrt auf.
2. Viele Symptome der allergischen Sofortreaktion lassen sich durch deren Applikation reproduzieren.
3. Durch antagonistisch wirkende Substanzen gelingt es, einige allergische Reaktionssymptome zurückzubilden (z.B. Antihistaminika).

Aus experimentellen und pharmakologischen Untersuchungen ergibt sich, daß ein einziger Reaktionsreiz oder ein einziger Mediatorstoff die bunte Symptomatik des allergischen Reaktionsgeschehens nicht auszulösen vermag. Es ist eine variable Wirkungskombination verschiedener Stoffe und Stoffgruppen anzunehmen. Als wichtigste sind hier zu nennen : Histamin, Serotonin, die sogenannte Slow-Reacting-Substance (SRS-A) und Bradykinine. Dem Histamin kommt hierbei jedoch die größte Bedeutung zu.

Die Histaminreaktion bietet bei intracutaner Injektion das gleiche klinische Bild mit Quaddel, Reflexerythem und Juckreiz wie bei Injektion von antigenhaltigem Material bei Sensibilisierten. Außer Urticaria und Pruritus lassen sich auch noch der Blutdruckabfall und das angioneurotische Ödem mit Histamin imitieren. Diese Tatsache erklärt die Verwendung von Histamin für die allergologischen Hautteste.

Die allergologische Diagnostik stützt sich auf eine Reihe von Methoden. Grundlage ist zunächst die Anamnese. Werden z.B. in der Symptomenentwicklung plötzlicher Beginn, rasches Verschwinden, erhebliche Ausbildungsstärke und Rezidivneigung genannt, ist eine allergische Erkrankung vom Frühtyp wahrscheinlich. Aus den anamnestischen Angaben läßt sich auch eine Expositionsabhängigkeit herleiten. Durch gezielte Allergenexposition kann man dann eine allergische Reaktion provozieren und damit die Diagnose sichern.

Der umgekehrte Vorgang liegt der Karenzprobe zugrunde. Der strikte Entzug des verdächtigen Allergens kann zur Symptommfreiheit führen.

"Der Beweis der allergischen Pathogenese klinischer Manifestationen und der Nachweis des auslösenden Allergens sind dann als erbracht anzunehmen, wenn der Ausfall der Hautreaktionen mit der Provokations- und der Karenzprobe übereinstimmt". (WERNER)

Meistens läßt sich die allergene Substanz nicht unmittelbar aus der Anamnese heraus feststellen. In diesem Falle werden direkte Hautproben als Suchtest benutzt. Bei diesen Proben werden sterile wasserlösliche, isotonische Extraktverdünnungen in oder unmittelbar an das besonders reaktionsbereite Gefäß- und Bindegewebe des Korioms herangebracht; das wird bei dem eigentlichen Intracutantest durch Injektionen durch die Epidermis, bei dem Stich- oder Pricktest durch

cutanen Einstich und bei dem Ritz- oder Scratchtest durch epidermale Skarifikation erreicht. Wegen der relativ einfachen Ausführung und wegen des markanten Reaktionsbildes werden im Routinebetrieb vorwiegend der Intracutan-, sowie der Prick- und Scratchtest durchgeführt. Beim Intracutantest ist die Allergenmenge genau dosierbar und die Irritation geringfügig. Die Probe selbst erweist sich als besonders empfindlich, sie soll ca. 100mal empfindlicher sein als der Pricktest (WERNER).

Der Pricktest, der hinsichtlich seiner Methodik eine Zwischenstellung zwischen Intracutan- und Scratchtest einnimmt, ist besonders geeignet für die Testung hochgradig sensibilisierter Probanden (Anamnese) und bei Kleinkindern. Besonders starke Reaktionen sind bei Pollen-, Insektengift- und Nahrungsmittelallergieverdächtigen zu erwarten. Hier wird der Pricktest deshalb angewandt, weil die Allergenmenge, die durch den cutanen Einstich resorbiert wird, in der Regel zu gering ist, um schwere anaphylaktische Erscheinungen auszulösen. Die Technik dieser Methoden wird später im Versuchsteil beschrieben.

Kommt es zu einer aufgrund einer Sensibilisierung positiv zu wertenden Frühreaktion, so stellt sich das klinische Bild in der unter dem Begriff LEWIS' Trias bekannten Form dar. Es entsteht nach kurzer Zeit eine täßig erhabene, manchmal in Pseudopodien auslaufende, zentrale Quaddel von blaßrosa Farbe,

umgeben von einem breitflächigen, oft unscharf begrenzten, roten Hof. Diese Reaktionsquaddel, die sich unmittelbar aus der Injektionsquaddel entwickelt, bildet sich innerhalb von 60-90 Minuten wieder völlig zurück; in manchen Fällen von besonders ausgeprägter Reaktion ist die Rückbildung so verzögert, daß noch nach 6 Stunden eine schwache Quaddelbildung mit Hof besteht.

Histologisch lassen sich an einer solchen experimentell gesetzten Quaddel zunächst exsudative Veränderungen am Bindegewebe und an den Gefäßwänden feststellen. Es kommt zu einem interstiellen Ödem mit Aufquellung der Fibrillen im Quaddelzentrum, Dissoziation der kollagenen Faserbündel und Verbreiterung des Grundhäutchens der Kapillaren (WERNER). Im Quaddelbereich sind die Arteriolen und Kapillaren mit Plasma erfüllt, während im Erythembereich leukozytenreiche Venen und Kapillaren besonders auffallen.

Außerdem kann man in der Umgebung der Gefäße Ansammlungen von eosinophilen und neutrophilen Leukozyten beobachten. Die schnelle Ausbildung des Geschehens und der Reaktionsablauf legen nahe, daß es sich bei diesen intracutanen Frühreaktionen um eine perakute Entzündung handelt.

Unklar ist bisher geblieben, wann genau das Maximum einer allergischen Frühreaktion im Hauttest gegeben ist; denn nur dann können bei den manchmal nur sehr diskreten Testbefunden exakte Aussagen gemacht werden. Oftmals ist schon nach kurzer Zeit die "Blüte" der Reaktion stark zurückgegangen und nicht weiter nachmessbar.

Als Zeitpunkt der Ablesung schlagen die meisten Autoren eine Zeit von 15-20 Minuten vor (DEHN, HELLERSTRÖM, MAYR, NICOLAU, RADERMECKER, ROSENBLATT, SEUSING, SWAIN, WELLER). Jedoch werden gerade in den allergologischen Standardwerken (HANSEN, STÜTTGEN b), VAN DER BIJL), aber auch in Einzelarbeiten (COLLDAHL, GEISSLER, WITTIG), Zeiträume von 20-30 Minuten genannt. RIECKER und KING beobachteten stark ausgeprägte cutan-vaskuläre Reaktionen auch schon nach 6-8 Minuten. Da aber die Bewertung allergischer Hautteste ohnedies subjektiv erfolgt und daher mit Schwierigkeiten und Ungenauigkeiten behaftet ist, würde eine zum falschen Zeitpunkt abgelesene Reaktion das Ergebnis weiter verfälschen.

Die vorliegende Arbeit versucht der Frage nach der maximalen Ausbildung von Quaddel und Reflexerythem systematisch nachzugehen und einen optimalen Zeitpunkt zur Ablesung der Hautreaktion herauszustellen.

M A T E R I A L U N D M E T H O D E :

=====

1. VERSUCHSREIHE, Teil 1 :

a) Versuchsaufbau :

Bei 45 Patienten, die sich zur allergologischen Diagnostik in der Allergie-Abteilung der Dermatologischen Universitätsklinik Marburg vorstellten, wurden Intracutanteste durchgeführt. Getestet wurde in der klinisch üblichen Weise (HANSEN, GEISSLER) an der Beugeseite des Unterarms. Es wurden die Bencard-Testlösungen benutzt mit den wichtigsten Antigengruppen in Sammelextrakten als Standardreihe geprüft.

Die Injektion erfolgte streng intracutan mit 0,02 ml der allergenhaltigen Lösung in einer Tuberkulinspritze (Einmalspritze), so daß eine ca. linsengroße Quaddel entsteht (s. Abb. 1). Die intracutane Quaddel lag dann richtig, wenn weder Injektionsflüssigkeit, noch Blut an der Injektionsstelle heraustrat. Die einzelnen Injektionen wurden dabei in einem Abstand von 4-5 cm angesetzt, um im Falle positiver Reaktionen deren gegenseitige Beeinflussung zu vermeiden.

Neben den allergenhaltigen Lösungen wurden außerdem auch Histamin in der Konzentration von 1 : 10 000 und physiologische Kochsalzlösung als Maximal- bzw. Minimalvariante der cutan-vaskulären Reaktion injiziert.

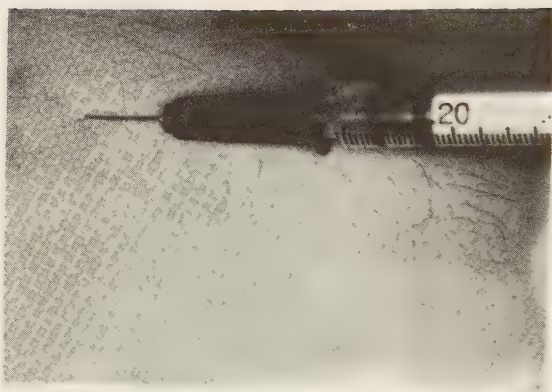


Abb. 1 :

Der intracutane Allergie-Hauttest

b) Versuchsauswertung :

Nach der Injektion wurden fortlaufend Ausbildung und Resorption der Quaddel visuell verfolgt.

Bewertet wurden die Zeiträume bis zum Erreichen der maximalen Reaktion bzw. bis zum Beginn der Quaddelresorption des am stärksten wirksamen Allergens. Ebenso wurde mit der Histaminquaddelverfahren. Da nicht jeder der 45 Patienten eine positive Reaktion auf ein Allergen zeigte, konnten nur 32 Patienten zur gemeinsamen Beurteilung von Allergen- und Histaminreaktion herangezogen werden.

Maßgebend für den Beginn der maximalen Reaktion war die endgültig größte flächenmäßige Ausdehnung des urticariellen Ödems. Hierzu wurden kurz nach Injektion zwei Durchmessergrößen an der äußeren Umrandung des Ödems mittels eines Filzstiftes markiert.

In analoger Weise wurde auch das Erythem vermessen. Diese Werte wurden jedoch aus später zu erläuternden Gründen nicht zur Auswertung herangezogen.

Der Beginn der Quaddelresorption war dadurch gekennzeichnet, daß der bis dahin scharf und erhaben begrenzte Rand des urticariellen Ödems sich verflachte und unscharf wurde.

Außerdem wurde registriert, in welchen Fällen eine quantitative Auswertung der Quaddel zur 17. Minute nicht oder kaum mehr möglich war.

c) Statistische Auswertung :

Durchschnittliche Meßwertdifferenzen (von Histamin- und Allergenquaddel) wurden über den Wilcoxon-Test für Paardifferenzen mit dem hypothetischen Mittelwert 0 verglichen (SACHS).

Teil 2 :

a) Versuchsaufbau :

Bei 33 Patienten, die sich zur Diagnose in der Allergie-Abteilung der Dermatologischen Universitätsklinik Marburg vorstellten, wurde eine Sensibilisierung im Pricktest-Verfahren überprüft (HANSEN, GEISSLER, VAN DER BIJL). Beim Pricktest wird der Test-Extrakt mit einem Glas- oder Kunststoffstäbchen auf die Beuge-seite des Unterarms gebracht und anschließend mit dem sogenannten Pricktestinstrument, einer kleinen Lanzette, durch den Tropfen hindurch gestochen (s. Abb. 2). Die Epidermis wird so durchbohrt, daß dabei möglichst keine Blutung entsteht. Auf diese Weise kommt ein direkter Kontakt zwischen der allergenhaltigen Lösung und der gefäßführenden Schicht des Coriums zustande, so daß im Falle einer Sensibilisierung des Organismus gegenüber dem zu testenden Agens die Voraussetzung einer cutan-vaskulären Reaktion gegeben ist. Dabei ist selbstverständlich zu

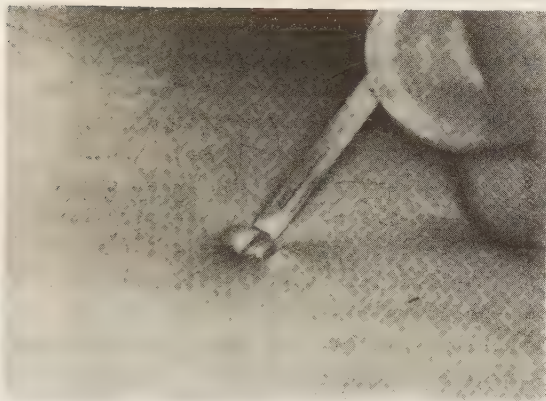


Abb. 2 :

Die Technik des Pricktestes

beobachten, daß das zu verwendende Testinstrument sauber und trocken ist, so daß sich keine falsch positiven Resultate ergeben.

Da beim Pricktest weniger allergene Substanz mit der gefäßführenden Schicht des Coriums in Berührung kommt als beim Intracutantest, ist er auch nicht so empfindlich und zeigt beim gleichen Allergen geringere Reaktionen. Daher wird der Pricktest vor allem dann benutzt, wenn sich aus der Anamnese der Verdacht auf eine hochgradige Sensibilisierung ergibt. Pollen haben eine besonders starke allergene Potenz, ebenso wie Nahrungsmittel- und Insektengiftallergien. Im Extremfall können sie auch testmäßig zum anaphylaktischen Schock führen. Auch die Konzentration des Histamins (1 : 1000) ist um das 10fache geringer als beim Intracutantest.

b) Versuchsauswertung:

Die Auswertung des Pricktestverfahrens vollzog sich wie beim Intracutantest beschrieben, in analoger Weise. Auch hier konnten von den 33 Patienten nur 21 für die Auswertung herangezogen werden, da 12 Patienten lediglich auf Histamin eine cutan-vaskuläre Reaktion zeigten.

Außerdem wurde registriert, in welchen Fällen eine quantitative Auswertung der Quaddel zur 17. Minute nicht oder kaum mehr möglich war.

c) Statistische Auswertung:

- Durchschnittliche Meßwertdifferenzen wurden über den Wilcoxon-Test für Paardifferenzen mit dem hypothetischen Mittelwert 0 verglichen (SACHS).

Ergebnisse von Versuchsreihe 1 und 2

Beim Intracutantest kam es durchschnittlich nach 6,09 Minuten ($s = 2,10$) bei Histamin- und nach 6,46 Min. ($s = 1,66$) bei Allergeninjektion zur maximalen Ausbildung der Quaddel.

Beim Pricktest lagen die Werte bei 7,38 ($s = 1,74$) für die Histamin- und bei 7,33 ($s = 1,82$) für die Allergenreaktion (Tab. 1 und 2).

Bis zum Beginn der Quaddelrückbildung vergingen im Intracutantest nach Histamininjektion 14,09 Min. ($s = 2,84$) und nach Allergeninjektion durchschnittlich 13,87 ($s = 2,64$) (Tab. 1 und 2).

Die entsprechenden Werte im Pricktest waren 15,38 ($s = 2,31$) bei Histamin- und 14,66 Min. ($s = 2,65$) bei Allergenapplikation (Tab. 1 und 2).

Bei beiden Testverfahren erwiesen sich die Unterschiede der Paardifferenzen im Wilcoxon-Test als nicht signifikant.

Größe und Intensität des Reflexerythems wurden zwar auch registriert, jedoch erwiesen sich die Kriterien für die Intensitätsbeurteilung als nicht geeignet, als daß sie eine statistisch gesicherte und reproduzierbare Aussagekraft besäßen. Die gemessenen Durchmesser

	Beginn der maximalen Ausprägung der Hista- minquaddel in Minuten		Beginn der Quaddel- rückbildung in Minuten	
	M	s	M	s
I.c. Test (Teil 1)	6.09	2.10	14.09	2.84
Prick- Test (Teil 2)	7.38	1.74	13.87	2.64

Tab. 1 :

Zeitpunkt der maximalen Quaddelausprägung (in Minuten)
und Zeitpunkt des Beginns der Quaddelresorption (in
Minuten) im Intracutan- und Pricktest bei

Histaminapplikation.

M = Mittelwert

s = Standardabweichung

	Beginn der maximalen Ausprägung der Aller- genquaddel in Minuten		Beginn der Quaddel- rückbildung in Minuten	
	M	s	M	s
I.c. Test (Teil 1)	6.44	1.66	13.87	2.64
Prick- Test (Teil 2)	7.33	1.82	14.66	2.65

Tab. 2 :

Zeitpunkt der maximalen Quaddelausprägung (in Min.) und
Zeitpunkt des Beginns der Rückresorption (in Min.) im
Intracutan- und Pricktest bei Allergenapplikation.

ließen sich ebenfalls nicht zur Auswertung heranziehen, da sich die Größe des Reflexerythems nicht ständig änderte, sondern, - einmal erst meßbar, - in der gesamten Ausdehnung als Zeichen seiner Rückbildung lediglich abblaßte. Ähnlich verhielt es sich mit Durchmesserwerten der Quaddeln: Auch die Quaddel veränderte ihre Ausdehnung nicht, sondern ihre Resorption war lediglich an ihrem sich verflachenden und unscharf werdenden Rand erkennbar.

Bei der Auszählung derjenigen Quaddeln, die nicht oder kaum mehr nach der 17. Minute ablesbar waren, ergab sich, daß von 117 Quaddeln die quantitative Auswertung nur in 102 Fällen zu diesem Zeitpunkt einigermaßen objektiv möglich war, d.h. daß in 12,82 % der Fälle, bei denen sich eine mehr oder weniger starke positive Reaktion zeigte, diese nach 17 Minuten nicht mehr objektiv erfaßbar war. Es muß hinzugefügt werden, daß in der Mehrzahl dieser Fälle die Reaktion ohnedies nicht sehr stark ausgeprägt war.

Zur Beurteilung der Quaddelbildung muß ein Zeitpunkt deshalb gewählt werden, zu dem möglichst viele Fälle das Maximum der Reaktion erreicht haben und zu dem andererseits bei möglichst wenigen Fällen die Quaddelrückbildung bereits eingesetzt hat. Da die oben angegebenen Parameter eine angedeutete Normalverteilung aufweisen, können die Standardabweichungen zur Beurteilung mit herangezogen werden. Der optimale Ablesetermin dürfte dementsprechend in dem Zeitraum liegen, in dem sich die 2 Bereiche der beiden obigen Parameter überlappen (Abb. 3). Am günstigsten dürfte

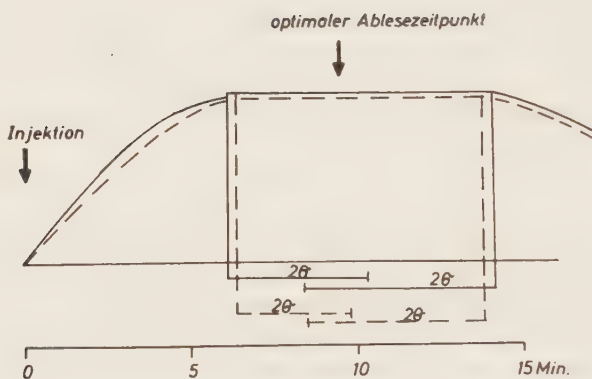


Abb. 3a:

Durchschnittliche Ausbildung der Quaddel nach Histamininjektion (—) und Allergeninjektion (---) im Intracutantest.

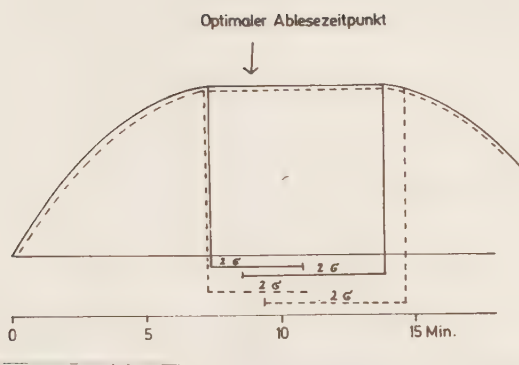


Abb. 3b:

Durchschnittliche Ausbildung der Quaddel nach Histamininjektion (—) und Allergeninjektion (---) im Pricktest.

dementsprechend eine Ablesung nach ca. 9 Minuten sein.

Erhärtert wird dieser im Gegensatz zu den meisten in der Literatur liegenden Werten auch dadurch, daß von den insgesamt 117 ausgewerteten positiven Quaddeln 15 = 12,82 % nicht oder kaum mehr nach der 17. Minute beurteilt werden konnten.

2. VERSUCHSREIHE

a) Versuchsaufbau

Im Anschluß an die oben beschriebene (S. 11) Technik an der Unterarmbeugeseite durchgeführten Intracutantests wurde die Hauttemperatur gemessen. Dabei wurde ein handelsüblicher Bolometer * benutzt, welches die Wärmestrahlung der Haut kontaktlos registrierte. Die Temperatur wird also mittelbar über ihre abgestrahlte Energiemenge gemessen. Dabei handelt es sich um einen Bolometer mit einem entsprechenden Verstärker und Anzeigegerät (HOFMANN, SCHOELER) (s. Abb. 4). Die abgestrahlte Energiemenge E ist nach Stefan BOLTZMANN gegeben durch :

$$E = K \cdot \epsilon \cdot (T_o^4 - T_u^4) \cdot F$$

* Hersteller : Fa. Heinemann, Wiesbaden

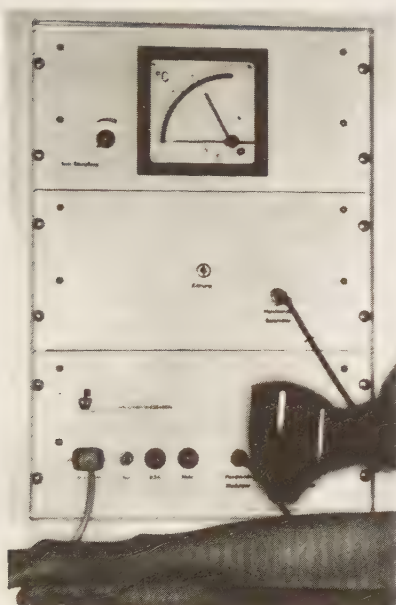


Abb. 4 :

Das Infrarotstrahlungsmessgerät (Bolometer)
mit Meßkopf in situ und Verstärker.

Dabei ist K = Strahlungskonstante, ϵ = Emissions- bzw. Absorptionskonstante, T_o = Temperatur der strahlenden Fläche, T_u = Temperatur der begrenzenden Fläche der Umgebung und F = Größe der strahlenden Fläche. Sie ist also sehr stark abhängig von der Temperaturdifferenz zwischen den Oberflächen der strahlenden Körper (T_o) und der begrenzenden Fläche der Umgebung (T_u). Bei der Messung wird die Tatsache ausgenutzt, daß die menschliche Haut unter normalen Umständen die gleichen Emissionseigenschaften wie ein vollkommen "schwarzer Körper" aufweist, so daß ϵ als angenähert 1 betrachtet werden kann (BUCHMÜLLER, COBET, REIN). Jeder Körper sendet abhängig von der Temperatur ein kontinuierliches Spektrum elektromagnetischer Strahlung aus, wobei sich die am häufigsten vertretene Frequenz je nach Temperatur im infraroten, sichtbaren oder ultravioletten Bereich des elektromagnetischen Spektrums befindet. Die Wellenlänge ($m\mu$) des Strahlungsmaximums ergibt sich nach dem WIEN'schen Gesetz :

$$\lambda_{\max} = 2989/T$$

Ein schwarzer Körper mit einer Temperatur von 37°C (310°K) hat danach sein Strahlungsmaximum bei etwa $9,3\ m\mu$ (VAUBEL).

Der Bolometer dient dazu, jeden Hautpunkt bezüglich seiner Infrarotstrahlung abzutasten und diesen Meßwert in feste Beziehung zu seiner Temperatur in Celsiusgraden zu bringen (SCHOELER).

Zur Temperaturbestimmung wurde die Meßsonde in einen

Abstand von ca. 1 cm über die Meßstelle gebracht, welche möglichst zentral, jedoch außerhalb der Quaddel lag. Hier war die Hauttemperaturerhöhung am stärksten. Die Strahlung tritt in einem bestimmten Winkel in den Meßkopf ein und wird hier durch eine rotierende Scheibe periodisch unterbrochen. Um durch die Betriebswärme des Geräts entstehende Fehler auszuschließen, wird die Temperatur dieser Unterbrecherscheibe konstant gehalten. Dies so erzeugte Wechsellicht wird auf ein Bolometer gelenkt und dort in Wechselspannung umgewandelt, die verstärkt, gleichgerichtet und angezeigt wird. Dabei ist der Verstärkungsgrad so eingestellt, daß die Strahlung eines "schwarzen Körpers" von 41° C einen Vollausschlag hervorruft. Der Nullpunkt entspricht dabei der Strahlung eines "schwarzen Körpers" von 26° C (BREHM, HOFMANN, SCHOELER).

Diese kontaktlose Messung der Hauttemperatur hat gegenüber allen anderen Temperaturfühlern den Vorteil, daß alle Fehlerquellen wegfallen, die durch die Berührungen eines Temperaturfühlers mit der Haut zustande kommen. Die Messung erfolgt außerdem schnell und ist beliebig oft wiederholbar. Daher konnte der Bolometer an einen Schreiber angeschlossen werden (max. Eingangsspannung : 50 mV), der die Meßwerte fortlaufend auf Meßpapier registriert. Die Bandgeschwindigkeit betrug 120 cm/h. Sämtliche Messungen wurden unter standardisierten Umweltbedingungen bei 45% relativer Luftfeuchtigkeit und 25° C Raumtemperatur in der Klimakammer nach 30 Minuten Adaptation durchgeführt.

Zwar lassen sich Temperatur- und Durchblutungsverhältnisse der Haut noch exakter mit der Registrierung der Wärmeleitzahl nach HENSEL bestimmen, jedoch sind alle Nachteile, die HENSEL anderen Methoden zumißt, für den Zweck dieser Arbeit nicht relevant. Hierauf und auf die Frage nach der Brauchbarkeit der Hauttemperaturmessung für die Allergiediagnostik soll später in der Diskussion eingegangen werden.

Für Teil 2 dieser Versuchsreihe wurden außerdem zwei Erythemdurchmesser einer urticariellen Reaktion mit einem Filzstift markiert und gemessen.

b) Untersuchte Kollektive

Kollektiv A : 16 Versuchspersonen, bei denen eine positive Reaktion im Intracutantest gegen mindestens ein Allergen nachgewiesen wurde. Bei diesem Kollektiv wurde die Erythemreaktion nach Histamininjektion und nach Injektion des am stärksten wirksamen Allergens beurteilt.

Kollektiv B : 19 gesunde Versuchspersonen, bei denen kein Anhalt für das Vorliegen einer Allergie bestand. Bei diesen Personen wurde die Erythemreaktion nach Histamininjektion beurteilt.

Kollektiv C : 7 gesunde Versuchspersonen, denen physiologische Kochsalzlösung intracutan injiziert wurde.

c) Auswertung :

Für Teil 1 dieser Versuchsreihe wurden Temperatur- und Zeitverlauf der Histamin- und Allergenreaktion bei den verschiedenen Kollektiven gemessen. Mit Hilfe dieser Daten wurde dann versucht, den optimalen Zeitpunkt für das Erythemmaximum zu bestimmen.

Für Teil 2 wurden bei insgesamt 39 Versuchspersonen die Erythemfläche gemessen und im Spearman' Rangkorrelationsverfahren (SACHS) mit der Temperaturerhöhung verglichen. Hierbei wurde vereinfacht der jeweils kleinste und größte Durchmesser eines Erythems miteinander multipliziert. Mathematisch exakter wäre die Flächenbestimmung nach der Formel für die Ellipsenfläche; jedoch werden die errechneten Flächenmaße nur untereinander rangiert, sodaß ein konstanter Fehler (um den Faktor $\pi/4$) das Ergebnis nicht beeinflussen kann.

Für Teil 3 dieser Versuchsreihe wurde bei 51 Versuchspersonen die Ausgangstemperatur vor der Injektion mit der später gemessenen Temperaturerhöhung verglichen.

d) Statistische Auswertung :

Mittelwerte bei verschiedenen Kollektiven wurden über den Wilcoxon-Test für zwei Stichproben verglichen, durchschnittliche Meßwertdifferenzen mit dem hypothetischen Mittelwert 0 über den Wilcoxon-

Test für Paardifferenzen (SACHS).

Temperaturerhöhungen und Erythemfläche wurden über den Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten verglichen. Ebenso wurden Ruhetemperatur und Temperaturerhöhung verglichen.

Ergebnisse der Versuchsreihe 2

Teil 1 :

Nach Injektion von Histamin bzw. des Allergens kam es bei Kollektiv A zu einer durchschnittlichen Erniedrigung der Hauttemperatur um $1,16^{\circ}\text{C}$ ($s = 0,50$) bzw. $1,32^{\circ}\text{C}$ ($s = 0,68$). In der Folgezeit stieg sie wieder an, bis sie nach durchschnittlich 9,56 Minuten ($s = 2,35$) bzw. 10,37 ($s = 3,51$) Minuten ein Maximum erreichte, das durchschnittlich um $1,80^{\circ}\text{C}$ ($s = 0,59$) bzw. $1,55^{\circ}\text{C}$ ($s = 0,58$) über dem Ausgangswert lag. Beim Vergleich zwischen Histamin und dem Allergen ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen (Tab. 3 und 4, Abb. 5).

Bei Kollektiv B kam es nach Injektion von Histamin zu einer durchschnittlichen Temperaturerniedrigung um $0,91^{\circ}\text{C}$ ($s = 0,43$). Nach durchschnittlich 9,10 Minuten ($s = 3,09$) erreichte die Hauttemperatur ihr Maximum, das durchschnittlich um $1,63^{\circ}\text{C}$ ($s = 0,59$) über dem Ausgangswert lag. Bezüglich des Erythems nach Histamininjektion waren zwischen den beiden

		Temperatur- erniedrigung zu Beginn der Injektion		Temperatur- erhöhung	
		M	s	M	s
Kollektiv A	Histamin	- 1,16	0,50	1,80	0,59
	Allergen	- 1,32	0,68	1,55	0,58
Kollektiv B	Histamin	- 0,91	0,43	1,63	0,59

Tab. 3 :

Temperaturverlauf in C° nach Histamin- bzw. Allergen-
injektion bei Kollektiv A (Allergiker) und Histamin-
injektion bei Kollektiv B (Gesunde)

M = Mittelwert

s = Standardabweichung

	Kollektiv A		Kollektiv B
	Hist.Inj.	All.Inj.	Hist.Inj.
M	9,56	10,37	9,10
s	2,35	3,51	3,09

Tab. 4 :

Zeitpunkt des Erreichens des Temperaturmaximums
in Minuten bei Kollektiv A und B.

M = Mittelwert

s = Standardabweichung

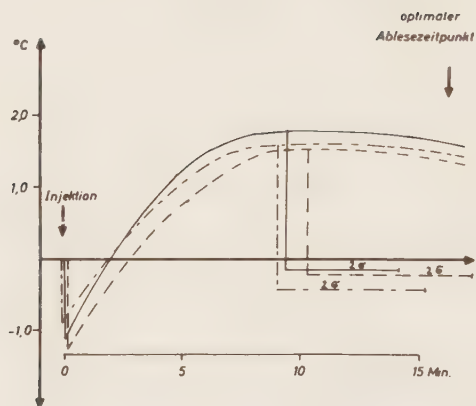


Abb. 5 :

Durchschnittliche Hauttemperaturkurve nach
Histamininjektion (— Kollektiv A;
Kollektiv B) und Allergeninjektion bei Kollektiv
A (----).

Kollektiven keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

Bei beiden Kollektiven hielt das Erythemmaximum über einen größeren Zeitraum an. Als optimaler Ablesezeitpunkt muß ein Zeitraum nach der Injektion gelten, in dem der größte Teil der Fälle das Erythemmaximum erreicht hat. Da der Zeitpunkt, zu dem das Erythem sein Maximum erreicht, eine angenäherte Normalverteilung aufweist, können die Standardabweichungen zur Beurteilung mit herangezogen werden. Legt man die 2 Grenzen zugrunde, so ergibt sich ein optimaler Ablesezeitpunkt von etwa 16 bis 17 Minuten nach der Injektion (Abb. 5). Zu diesem Zeitpunkt fand sich in keinem der Fälle eine wesentliche Rückbildung der Temperaturerhöhung.

Bei Kollektiv C ergab die vergleichsweise Messung mit physiologischer NaCl-Lösung, daß es nur ausnahmsweise dabei zu einer geringen Erythembildung (und damit zu einer meßbaren Temperaturerhöhung) kam.

Teil 2 :

Die vergleichende Messung von Temperaturerhöhung zu Flächenausdehnung im Spearman' Rangkorrelationsverfahren ergab keinen signifikanten Zusammenhang. Eine lose Korrelation scheint jedoch zu bestehen und könnte bei wesentlich größeren Kollektiven nachgewiesen werden.

	Korrelation	Kollektiv B (Histamin-Kontroll- gruppe)	Kollektiv A Histamin-Injektion Allergeninjektion	
Teil 2 der Versuchsreihe	<u>Erythemgröße</u>	R : 0,17857143	R : -0,22279412	R : -0,09558824
	Temperatur-	$\sum d^2$: 46	$\sum d^2$: 831,500	$\sum d^2$: 745,00
	Differenz	N : 7	N : 16	N : 16
Teil 3 der Versuchsreihe	<u>Basaltemperatur</u>			
	Temperatur-	R : -0,82192982	R : -0,3338353	R : -0,38088235
	Differenz	$\sum d^2$: 2077,60 N : 19	$\sum d^2$: 907,0 N : 16	$\sum d^2$: 939,0 N : 16

R : Spearman! Korrelationskoeffizient

$\sum d^2$: Summe der Quadrate

N : Zahl der Personen

Tab. 5: Korrelation zwischen Basaltemperatur und Temperaturdifferenz und zwischen Erythemgröße und Temperaturdifferenz bei Kollektiv A und B.

Teil 3 :

Dagegen besteht zwischen Temperaturerhöhung und Ausgangstemperatur vor der Injektion zumindest bei den Histaminreaktionen der gesunden Versuchspersonen ein Zusammenhang. Der hierzu errechnete Wert liegt auf einem Signifikanzniveau von 1 %. Die anderen Korrelationen sind, wie aus Tab. 5 ersichtlich, zwar nabeliegend, konnten jedoch nicht statistisch gesichert werden. Auch hier könnte ein größeres Kollektiv mehr Aufschluß geben.

VERSUCHSREIHE 3 :

In dieser orientierenden Versuchsreihe sollte festgestellt werden, ob eine cutan-vaskuläre Reaktion auf Histamin sich in der Feuchtigkeitsabgabe von normaler und mit Pilocarpin behandelter Haut unterscheidet.

Anfänglich wurde versucht, die Testsubstanz iontophoretisch in die gefäßführende Schicht des Coriums einzubringen (MANUILA). Dies mißlang jedoch, da die Stromstärke zu gering war, eine ausreichende und genau dosierbare Menge der Testsubstanz zu applizieren. Höhere Stromstärken waren äußerst schmerzhaft und führten zu Verbrennungen und bzw. oder zu elektrolytischer Dissoziation in der Haut. Daher wurden die Testsubstanzen intracutan injiziert.

a) Versuchsaufbau :

9 gesunden Versuchspersonen, bei denen kein Anhalt für das Vorliegen einer Allergie bestand, wurden 0,02 ml intracutan injiziert :

a) Histamin in der Konzentration 1 : 10 000,

b) dieselbe Histaminmenge mit 2%igem Pilocarpin-Zusatz,

c) nur Pilocarpin 2%ig in physiologischer NaCl-Lösung.

Sodann wurde die Feuchtigkeitsabgabe der Haut nach der von TRONNIER und Mitarbeitern angegebenen Methode bestimmt. Der Meßkopf des Gerätes * umschließt einen nach unten offenen Hohlraum und besitzt einen feuchtigkeitsempfindlichen Meßfühler. Dieser Meßkopf wird auf das zu prüfende Hautareal leicht und gleichmäßig aufgesetzt, so daß er die Teststelle dicht umschließt. Im Anzeigegerät wird nun die Feuchtigkeit der Luft wiedergegeben, die von den Wänden des Meßkopfes einerseits und der Haut andererseits umschlossen wird. Ist der Zeiger des Anzeigegeräts auf 25% rel. Luftfeuchtigkeit gestiegen, so wird von diesem Zeitpunkt an in einem Intervall von zwei Minuten weiter gemessen und der dann erreichte Wert abgelesen. Auch diese Messungen erfolgten nach 30-minütiger Adaptation unter standardisierten Umweltbedingungen (25° C und 45% rel. Luftfeuchtigkeit).

* Hersteller : Fa. FEMIA, Viernheim

b) Auswertung :

Für diese Versuchsreihe wurden nur die Mittelwerte mit den dazugehörigen Standardabweichungen errechnet.

Ergebnisse der Versuchsreihe 3 :

Die Auswertung dieser Versuchsreihe ergab, daß die durch Histamininjektion veränderte Haut keinen Unterschied zu unbehandelter Haut in der Feuchtigkeitsabgabe aufwies. Die Haut unter Pilocarpineinwirkung dagegen zeigte eine deutlich erhöhte Feuchtigkeitsabgabe, die sich nach 20 - 30 Minuten allmählich zurückbildete (Tab. 6). Die gleichen Ergebnisse ließen sich auf der Haut ermitteln, in die außer Pilocarpin noch Histamin in der üblichen Konzentration (1 : 10 000) injiziert wurde.

Hieraus ergibt sich, daß Histamin keine Veränderung in der Feuchtigkeitsabgabe der Haut zu bewirken scheint und daher diese Meßmethode nicht zur Beurteilung cutan-vaskulärer Reaktionen herangezogen werden kann.

ZEIT in. Min.	PILOCARPIN		PILOCARPIN + HISTAMIN		HISTAMIN		UNBEHANDELTE
	M	s	M	s	M	s	
0 - 9	72.7	2.68	74.2	7.61	32.5	6.52	25 - 28 % rel. Luft- feuchtigkeit
9 - 18	77.4	4.27	77.1	5.97	30.5	4.33	
18 - 27	72.1	5.13	71.0	4.79	28.7	3.73	
27 - 36	64.6	6.14	61.8	7.50	27.8	2.89	
36 - 45	52.3	8.70	50.2	12.02	27.3	2.45	

Tab. 6: Die in 9-minütigen Abständen gemessene durchschnittliche Feuchtigkeitsabgabe der Haut bei verschiedenen Pharmaka.

M = Mittelwerte in % rel. Luftfeuchtigkeit

s = Standardabweichung

D I S K U S S I O N

=====

Bei der Beurteilung des Intracutantests und des Pricktests in der Allergiediagnostik werden Quaddelbildung und Reflexerythembildung bewertet. Diese von LEWIS zuerst beschriebenen klinischen Erscheinungsbilder entstehen nicht nur nach Allergenapplikation bei Sensibilisierten, sondern normalerweise bei jedem Individuum auf Histaminreaktion. Allerdings berichten RODRIGUEZ und NEMETH, daß manche Menschen auch völlig unempfindlich gegen Histamin sind.

Die Parallelität zwischen Histamin- und Allergenreaktion erklärt sich dadurch, daß bei Kontakt des Allergens mit der gefäßführenden Schicht des Coriums Histamin aus Mastzellen freigesetzt wird (KATZ, SWAIN). Histamin, das Dekarboxylierungsprodukt der Aminosäure Histidin (KARLSSON), ist nach SWAIN die pharmakologisch einzig wirksame Substanz, die bei der Antigen-Antikörperreaktion freigesetzt wird. Der Autor stellt auch fest, daß die Histamin-Dosiswirkungskurve und die Allergen-Dosiswirkungskurve (in diesem Fall : Ragweed-Pollen) übereinstimmen. Es besteht also nicht nur eine qualitative, sondern auch eine quantitative Parallelität zwischen Allergen- und Histaminreaktion. Demgegenüber stellt STÜTTGEN fest, daß zwar eine sichere Bindung des Histamins an die Antigen-Antikörperreaktion vorliegt, diese jedoch nicht obligat ist.

Die Reaktion des maßmäßlichen Antigens muß nicht genau so stark ausgeprägt sein wie die Histaminreaktion, da auch bei starker Sensibilisierung nicht die gleiche Menge Histamin bei Allergenkontakt ausgeschüttet werden muß, wie Histamin injiziert wird. Maßstäbe und Tabellen für die Beurteilung der Teste wurden von verschiedenen Autoren angegeben (GEISSLER, HANSEN, VAN DER BIJL).

Aus diesen Angaben ergibt sich, daß sich die gemessenen Quaddeldurchmesser beim Pricktest bei gleicher Bewertung durchweg geringer ausfallen, als beim Intracutantest. Daher ist beim Pricktest eine um die 10fache erhöhte Konzentration des Histamins notwendig, um eine Maximalreaktion des cutan-vaskulären Organs im zu dem allergischen Geschehen vergleichbaren Maße zu erhalten.

Im Zusammenhang hiermit haben ENGELHARDT und Mitarbeiter sowie MEYER und PRUCHON die Schwellendosis für eine Histaminreaktion bei intracutaner Injektion ermittelt. Eine positive Reaktion wurde dann angenommen, wenn der Quaddeldurchmesser den Durchmesser der intracutan injizierten Flüssigkeitsmenge von ca. 3 mm überschritt. (MEYER) Es ergaben sich dabei Histaminschwellenkonzentrationen von 1 : 1 Million bis 1 : 10 Millionen. Beide Autoren stellten fest, daß das Verhältnis Dosis/Quaddeldurchmesser in einer logarithmischen Beziehung steht. Zu gleichen Ergebnissen kommen auch SWAIN und BECKER. Insofern fallen geringe Ungenauigkeiten

in der zu injizierenden Flüssigkeitsmenge nicht ins Gewicht, wie auch DEHN und ROSENBLATT vermerken, da Dosissteigerung oder -verminderung in geometrischer Reihe nur eine Durchmesservergrößerung in arhythmischer Steigung haben. Diese Ungenauigkeiten könnten auch auf rein technische Unzulänglichkeiten zurückzuführen sein und müssen sowohl in dieser Arbeit, als auch in der allergologischen Routinediagnostik in Kauf genommen werden. Die Lage der Kanüle wird nicht bei jeder intra-cutanen Reaktion die gleiche sein. Außerdem treten zum Teil erhebliche Schwankungen in der Größe der Quaddel auf, wenn man die Quaddel zu verschiedenen Tageszeiten setzt (DEHN, STÜTTGEN a), ROSENBLATT). Allerdings liegen nach anderer Meinung (ENGELHARDT) die ermittelten Unterschiede eines der Autoren (ENGELHARDT) innerhalb der Streubreite der gefundenen Werte. Auch ist die Quaddelgröße abhängig von der Lokalisation der untersuchten Hautareale (DEHN, ALBUS, MARCHINI, ROSENBLATT, SCHMIDT, SWAIN). Ja selbst zwei unmittelbar benachbart gesetzte Histaminquaddeln zeigen gelegentlich schon nennenswert unterschiedliche Ausprägung, während Quaddeln an zwei zueinander symmetrischen Körperstellen gleich groß ausfallen (DEHN, ROSENBLATT). Die Quaddelbildung wird auch gemindert bzw. verzögert bei einer Verlangsamung der Blutzirkulation, sei es durch Drosselung (STAAR a)), durch Hochlagerung einer Extremität (ROUSSY, STAAR b)) oder bei einer arteriosklerotischen Durchblutungsstörung (ROUSSY, STAARb)). In ähnlicher Weise haben Faktoren Einfluß, die Wirkung auf das vegetative Nervensystem haben, z.B. Wetterstürze (WILDFÜHR),

psychische Erregung, Alkohol- und Kaffeeegenuss, sowie Übermüdung (GOTSCH, LEUTERER, RADERMECKER, ROSENBLATT). Auch das Alter des Patienten (PANCONESI, POHLERS, TUFT, WELLER) und die Beschaffenheit der Haut (JANSION, NEMETH) wirken auf das Ergebnis ein. Streubreiten in der Auswirkung der Quaddel treten auch in Abhängigkeit von der Tageszeit auf (MARCHINI, ROSENBLATT, STÜTTGEN a)).

All dies zeigt, daß die Interpretation der Histaminquaddel schwierig und mit Ungenauigkeiten behaftet ist. Da aber die Histaminreaktion als "Maximalvariante" in der allergologischen Praxis den "Standard" bildet und den gleichen klinischen Verlauf wie die allergische Frühreaktion (s.o.) zeigt, fanden sich die gleichen Schwierigkeiten bei der Beurteilung der allergischen Testreaktionen vom Frühtyp. Insofern könnten die Ergebnisse dieser Arbeit, die sich in vielen Teilen auf Histaminteste stützen, Hinweise für eine besser zu quantifizierende Auswertung der allergischen Hautteste geben.

Bei der Beurteilung der cutan-vaskulären Reaktion stellt sich auch die Frage, ob man im Zweifelsfall mehr die Quaddel oder das Reflexerythem bewerten soll. Hierzu stellt z.B. COLLEDAHL fest, daß der Quaddelbildung mehr Gewicht beizumessen ist, "jedoch hat Rötung ohne Quaddel auch eine gewisse Bedeutung". Auch STÜTTGEN ((b)) sieht das wesentliche Kriterium einer positiven allergischen Frühreaktion in einer Quaddelvergrößerung vom Typ der Histaminreaktion. WELLER hingegen glaubt, daß das Erythem bei der

Beurteilung der Histaminreaktion wichtiger sei als die Quaddel. BISBENI meint, daß die Resorptionszeit der Quaddel und die Erythemdauer nicht parallel gehen und deshalb nicht vergleichsweise verwertbar seien.

Diese Tatsache hat ihre Ursache in der verschiedenen Genese von Quaddel und Reflexerythem. Während die Quaddelbildung in erster Linie von der Gefäßpermeabilität des Blutplasmas abhängt (ROSENBLATT), ist das Erythem Folge eines Axonreflexes, also rein nervaler Genese. Dies kann man beweisen, indem man nach Lumbalanästhesie oder Degeneration der sensiblen Fasern die Erythemreaktion ausbleibt (SIMMA, VON GROER). Ebenso bleibt der rote Hof bei Ekzematikern (KORTING, LEVI) aus oder zeigt differente Aktivität der untersuchten Hautareale in dieser Gruppe auch bei Reaktionsstoffen mit Antigencharakter (WISEMAN).

Die Tatsache vor Augen haltend, daß eine enge Parallelität zwischen Histamin- und Allergenreaktion besteht, ist es eine interessante Frage, wie der Allergiker auf Histamin reagiert. Die meisten Autoren (ALBUS, GOTSCH, JIMINEZ-DIAZ, NEMETH, LANDGRAFF, RIECKER, SEUSING) berichten von einer gesteigerten Histaminempfindlichkeit der Allergiker.

Demgegenüber haben andere keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden (DEHN, RADERMECKER, SHERNES, STÜTTGEN a)), während GOETZE meint, daß Allergiker eine erniedrigte Reizschwelle gegenüber

Histamin haben. Schließlich berichtet NICOLAU, daß nur das Erythem bei Allergikern stärker ausgebildet sei, die Quaddel hingegen nicht. Ebenfalls zeigen Histamin- und Allergenreaktionen an passiv sensibilisierten Stellen im Prausnitz-Küstner-Versuch eine verringerte Aktivität (BOWMAN). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, daß die Durchschnittswerte in der untersuchten Strichprobe auf eine stärkere Histaminreaktionsbereitschaft der Allergiker im Vergleich zur Kontrollgruppe hindeuten. Sie zeigen weiter, daß die Reaktion der Allergiker auf das Allergen etwas geringer ist und etwas später ihr Maximum erreichte als die Reaktion auf das Histamin. Als statistisch signifikant erwiesen sich diese Unterschiede jedoch nicht. Insgesamt machen die Ergebnisse deutlich, daß - falls tatsächlich vorhanden - diese Unterschiede nicht sehr erheblich sind.

In Übereinstimmung mit ENGELHARDT und DANIELS konnten wir bei der Auswertung der ersten Versuchsreihe feststellen, daß in der Ausmessung der Erythemreaktion infolge der sehr oft unscharfen und ungleichmäßigen Begrenzung Ungenauigkeiten auftreten und daher der visuellen Auswertung der Erythemreaktion nur begrenzter Wert zugemessen werden kann. Aus diesem Grunde wurde auf eine Ausmessung der Erythemreaktion, wie auch andere Autoren empfehlen (DANIELS, DEHN, FRIEBEL, KING, URBACH), in der ersten Versuchsreihe verzichtet.

Hingegen konnte mit der Methode, wie sie in der zweiten Versuchsreihe angegeben ist, das Reflexerythem genauer beurteilt werden. Hier wurde nämlich nicht die Farbe

zur Differenzierung zwischen reagierendem und nichtreagierendem Hautareal herangezogen, sondern es wurde die Wärmestrahlung registriert, die vom Erythemgebiet emittiert wird. Hierbei kam es nicht so sehr darauf an, die absoluten Temperaturwerte zu ermitteln, sondern die relative Temperaturerhöhung nach Injektion der Testsubstanz. Trotzdem sind auch Messungen der Hauttemperatur ($^{\circ}\text{C}$) mit Hilfe der Registrierung der Wärmeabgabe durch Strahlung möglich und wurden in einem Teil der Versuchsreihe zwei ausgewertet. Die Wärmeabgabe durch langwellige Temperaturstrahlung ist zwar gemäß dem Stefan-Boltzmann's Gesetz nicht linear proportional der Temperaturdifferenz zwischen Haut und Umgebung, jedoch ist die Abweichung der Linearität im physiologischen Bereich nicht sehr groß (HENSEL). Ein weiterer Vorteil ist die fast trägheitsfreie Messung, sodaß jede Temperaturänderung fast augenblicklich mit einem Schreiber fortlaufend registriert werden kann. Mit empfindlichen Bolometern lassen sich noch Temperaturänderungen von 10^{-6}°C bestimmen (HÖFLING), sodaß eine Einteilung in Zehntel-Celsius-Grade hinreichend genau und für unsere Zwecke ausreichend erscheint. Ein weiterer Vorteil dieser Methode liegt darin, daß sie mit einer freien Distanz zum Patienten arbeitet und das zu untersuchende Hautareal nicht durch den Meßkörper beeinflusst wird.

Wurde früher noch die Gültigkeit des Stefan-Boltzmann's Gesetzes für die Wärmestrahlung des menschlichen

Körpers abgelehnt (NICOLAI), so zeigen die vorliegenden Untersuchungen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren (BRANEMARK, BIDARD DE LA NOE, MAYR, MONNEROT, OESER, RIETSCHEL, SCHLEINZER, VAUBEL), daß die Messung der Wärmestrahlung der Haut mit Hilfe eines Bolometers auch eine quantitative Erfassung der Intensität eines Reflexerythems erlaubt. Im Gegensatz zu dem von uns verwendeten Bolometer scheint das etwas komplizierter zu handhabende Infrarotstrahlungsmeßgerät nach KORTUM dafür nicht von ausreichender Genauigkeit zu sein (RIETSCHEL). Zwar konnte auch RIETSCHEL einen Temperaturabfall unmittelbar nach Histamininjektion feststellen, jedoch stieg die Temperatur viel langsamer und nur bis zur Ausgangshöhe an. Dieses konnte in der vorliegenden Untersuchung nur in der Kontrollgruppe, welcher Kochsalzlösung injiziert wurde, beobachtet werden. Die Temperatur stieg hier in der relativ kurzen Zeit von durchschnittlich 4,2 Minuten auf den Ausgangswert an. Lediglich, wenn sich eine geringe Erythemreaktion bildete, kam es zu einer meßbaren Temperaturerhöhung.

Der charakteristische starke Temperaturabfall und die reaktive Hypothermie unmittelbar nach der Injektion, die von uns nachgewiesen wurde, konnte auch von SCHLEINZER, hier allerdings nach Allergenapplikation im Prausnitz-Küstner-Versuch, aufgefunden werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch KAPLAN und ROTTA (vgl. hierzu auch BOWMAN). All dies

legt nahe, daß die Antigen-Antikörperreaktion kein rein lokales Geschehen ist, sondern ein großes Reaktionsfeld besitzt, in dem nervöse Übermittlerreaktionen eine bedeutende Rolle spielen (NICOLAU, SIMMA, SCHLEINZER, SCHUPPLI). In diesem Zusammenhang sei noch auf andere Untersuchungen, in denen das Infrarotstrahlungsbild z.B. an Transplantaten untersucht wird (GLOOR), hingewiesen. Hierin wird festgestellt, daß die Wärmeabgabe durch Strahlung im Gegensatz zur Wärmeabgabe durch Leitung die Durchblutungssituation in den tieferen Gewebsschichten erfaßt und wiedergibt (DOERR, GLOOR). Insofern erlaubt die objektive Messung der Erythemintensität über die Wärmeabgabe eine verbesserte Aussagekraft des Intracutantests gerade bei klinisch schwach ausgeprägten Reaktionen.

Die wichtigste Aussage der vorliegenden Untersuchungen besteht darin, daß eine Ablesezeit der Quaddelreaktion von 9 Minuten und der Erythemreaktion von 16 Minuten optimal ist. Durch eine strenge Einhaltung dieser Ablesezeit steigert sich die Aussagekraft des Intracutantests besonders bei schwach positiven Reaktionen. Das konnte durch die vorliegenden Untersuchungen belegt werden.

Hingegen scheint die Messung der Feuchtigkeitsabgabe der getesteten Hautstelle keinen direkten Zusammenhang mit dem allergischen Geschehen zu bestätigen. Die vorliegenden kasuistischen Untersuchungen zeigen in Übereinstimmung mit KORTING, daß die Feuchtigkeitsabgabe einer mit Histamin (und damit "allergisch")

reagierenden Hautstelle sich kaum von unbehandelter Haut unterscheidet. Allerdings fand MANUILA in drei Fällen eine verringerte Schweißsekretion der Histaminquaddel im Vergleich zur normalen Haut. Ebenso war die Reaktion einer mit Pilocarpin zur Schweißabsonderung provozierten Haut in beiden Testfällen fast gleich.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß die visuelle Beurteilung, evtl. ergänzt durch die Messung der Wärmestrahlung der Haut, eine hinreichend genaue Interpretation der allergischen Frühreaktion erlaubt. Die in der Literatur schwankenden Angaben über die Ablesezeit der Intracutanteste zwischen 10 und 30 Minuten können dahingehend präzisiert werden, daß eine Ablesung der Quaddelreaktion von ca. 9 Minuten und eine Ablesung der Erythemreaktion nach ca. 16 Minuten optimal ist. Eine konsequente Auswertung nach diesen vorgeschlagenen Methoden würde auch eine sichere Beurteilung in solchen Fällen ermöglichen, die auf Grund einer geringgradigen Sensibilisierung im cutan-vaskulären Test eine positive Reaktion nur für eine kürzere Zeit aufweisen und bei einer späteren Ablesung der Beobachtung gegebenenfalls entgehen würden.

Z U S A M M E N F A S S U N G

=====

Bei 45 Personen wurde die Quaddelreaktion nach Allergen- bzw. Histamininjektion im Intracutantest zur Überprüfung einer Sensibilisierung durch Ausmessen der Quaddel analysiert. Das gleiche Verfahren wurde bei 33 Patienten im Pricktest angewandt.

Im Teil 2 der vorliegenden Arbeit wurde bei 16 Allergikern die Erythemreaktion im Intracutantest über die Wärmeabstrahlung der Haut gemessen. Aus Vergleichsgründen wurde diese Messung an 19 gesunden Versuchspersonen nach Histamininjektion und an 7 gesunden Versuchspersonen nach Injektion von physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen.

Der Versuch schließlich, Unterschiede in der Feuchtigkeitsabgabe der Haut bei Histamininjektion herauszustellen, verlief bei 9 gesunden Versuchspersonen erfolglos.

Die vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, daß die Ablesezeit für die Quaddel am besten mit 9 Minuten und für das Erythem am besten mit 16 bis 17 Minuten angesetzt wird.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

=====

Albus, G. und W. Mörbel :

Zur Frage des Angriffspunktes der ultraviolet-
ten Strahlen bei Hemmung der Cutanreaktion.

Klin. Wschr. 46: 1619-1622 (1938)

Bidard de la Noe, A., Pl Laugier et F. Weill :

La thermographie.

Ann. Derm. Syph. (Paris) 97: 151-160 (1970)

Bijl, von der, W.J.F. :

Studies on the technique of skin-testing in
allergy.

Stenfort Kroese; Leiden 1966

Bisbeni, B. :

Die intracutane Histaminreaktion als Maßstab
der Kapillarfunktion.

Boll. Soc. med.-chir. Modena 30: 19-26 (1930)

ref. Zbl. Haut- u. Geschl.kr. 37: 43 (1931)

Bowman, K. and M. Walzer :

Studies in reaginic and histaminic wheals.

J. Allergy 24: 126-142 (1953)

Brehm, G. und K. E. Seeberger :

Wärmestrahlungsmessungen über Hauttemperaturen.

Arch. klin. exp. Derm. 238: 217-227 (1970)

Branemark, P. I. :

Die Infrarotthermographie in der Klinik.
Dtsch. med. Wschr. 91: 961-962 (1966)

Buchmüller, K., R. Moebes, H.J. Steindel, W. Watzek
und D. Wolff :

Grundlagen und Darstellungsformen der
Thermographie.
Rad. biol. ther. 10 : 385-394 (1969)

Cobet, R. und F. Bramigk :

Über die Messung der Wärmestrahlung der
menschlichen Haut und ihre klinische Bedeutung.
Dtsch. Arch. klin. Med. 144: 45-60 (1924)

Colldahl, H. :

Testmethoden allergischer Erkrankungen unter
besonderer Berücksichtigung solcher Methoden,
die Sofortreaktionen urtikarieller Art in der
Haut und den Schleimhäuten hervorrufen.
Dt. med. J. 6: 370-374 (1955)

Daniels, F. and J. C. van der Leun :

Problems in quantifying skin reactions.
Arch. Derm. (Chic.) 97: 553-565 (1968)

Dehn, E. :

Untersuchungen über die Histaminquaddel.
Inaugural-Dissertation, Marburg 1949

Doerr, R. :

Allergie. Die Immunitätsforschung. Bd. VIII.
Springer Verlag; Wien 1951

Doerr, F. F. und H. J. Heite :

Farbe und Wärmeabgabe der Haut nach Einwirkung
von Nicotinsäurebenzylester insbesondere bei
Neurodermitikern.

Arch. klin. exp. Derm. 204: 543-553 (1957)

Engelhardt, A.W., J. Funk und H. J. Heite :

Zur diagnostischen Bedeutung der quantitativ
erfaßten Histaminreaktion bei einigen Derma-
tosen.

Arch. klin. exp. Derm. 207: 339-353 (1958)

Friebel :

In : Dtsch. med. Wschr. 1949

Zit. aus Dehn, E.

Geißler, H. :

Zur Diagnostik und Behandlung von Inhalations-
allergien.

Hess. Ärztebl. 11: 604-606 (1963)

Gloor, M. und G. Ludwig :

Revascularisation of free full thickness skin
autografts.

Arch. Derm. Forsch. 246: 211-221 (1973)

Goetze, G. :

Histamintestungen allergischer Dermatosen.

Dtsch. Ges. Wes. 16: 137-139 (1961)

Gotsch, K. :

Hyperergische Phänomene und Histamin.

Z. klin. Med. 129: 593-607 (1936)

Groer, v. und Hecht :

Z. ges. exp. Med. Bd. 33, 1 (1923)

Zit. aus Dehn, E.

Hensel, H. :

Kritische Betrachtungen zur Messung der
Hautdurchblutung mit thermischen Methoden.

Klin. Wschr. 47/48: 1273-1276 (1956)

Hellerström, S. :

Allergische Hautkrankheiten.

Dtsch.med. J. 6: 380-384 (1955)

Höfling, O. :

Lehrbuch der Physik.

Ferdinand Dümmler Verlag; Hannover 1964, S. 607ff

Hofmann, H. W. :

Oberflächenthermometrie beim Menschen.

Medizinal-Markt, Acta medicotechnica 13: 522-524
(1965)

Jansion, G. und Bousson :

L'intradermo-réaction à l'histamine chez les
exoséreux et chez les pigmentés ethniques.

Bull. Soc. franc. Derm. 44: 698-705 (1937)

Ref. in Zbl. Haut- u. Geschl.Kr. 57: 261 (1938)

Jiménez-Díaz, C. :

Studies on histamine in allergic patients.

Int. Arch. Allergy 6: 243-251 (1955)

Ref. in Zbl. Haut- u. Geschl.Kr. 93: 298 (1955/56)

Kaplan, D. und W. Koch :

Weighted temperatur elevation: A measure
of skin reactivity.

Brit. J. Derm. 77: 650-652 (1965)

Karlsson, P. :

Lehrbuch der Biochemie.

Georg Thieme Verlag; Stuttgart 1968

Katz, G. :

Histamine release in the allergic skin reaction.

Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 49: 272-276 (1942)

King, A.D. :

Local responses to histamine in normal skin, in
dermatophytosis, in alopecia areata and in
scleroderma.

Arch. Derm. Syph. 5: 840-846 (1932)

Korting, G. :

Zur Pathogenese des endogenen Ekzems.

Georg Thieme Verlag; Stuttgart 1954

Landgraff, H. :

Untersuchungen über die Histaminempfindlichkeit
des Menschen.

Inaugural-Dissertation, Marburg 1939

Leuterer, W. und A. Stolz :

Erfahrung über die Behandlung chronisch-rheu-
matischer Erkrankungen mit Stickstoff - Lost.

Med. Mschr. 5 : 316-319 (1952)

Levi, R. :

Urticaria und spätexsudatives Ekzematoid.

Inaugural-Dissertation, Freiburg/Br.

Ref. in Zbl. Haut- u. Geschl.Kr. 73: 248 (1959)

Lewis, Th. :

Die Blutgefäße der menschlichen Haut.

Karger Verlag; Berlin 1928

Marchini, E. :

Ricerche su eventuali rapporti tra reattività cutanea, accrescimento del pelo e fasi lunari.

G. ital. Dermat. 89: 206-214 (1948)

Ref. in Zbl. Haut- u. Geschl.Kr. 73: 248 (1949)

Manuila, L. :

Nouveau test de respiration.

Dermatologica 102: 302-306 (1958)

Mayr, J. :

Hauttemperaturmessungen bei percutaner Applikation von Histamin-Nicotinat.

Med.Klin. 6: 179-180 (1951)

Meyer, J. et Pruchon :

Allergometrie dermique.

Presse méd. 61: 1793-1794 (1953)

Monnerot, D. :

La thermographie du corps humaine.

Presse méd. 72: 191-192 (1964)

Németh, L. :

Histaminempfindlichkeit Augenkranker (ungar.).

Orv. Hetl. 540-542 (1940)

Ref. in Zbl. Haut- u. Geschl.Kr. 67: 133 (1947)

Nicolai, L. :

Über die Infrarotstrahlung des Menschen.
Pflügers Arch. 263: 439-448 (1956)

Nicolau, St. Gh. und A. Badanoiu :

Beobachtungen mit der cutanen Reaktion auf
Histamin bei einigen allergischen Dermatosen.
Derm.-Vener. (Bucuresti) 6 : 385-391 (1961)
Ref. in Zbl. Haut- u. Geschl.Kr. 112: 225 (1961)

Oeser, H. :

Hat die Infrarotphotographie diagnostische
Bedeutung?
Dtsch. med. Wschr. 93: 460-461 (1968)

Panconesi, E. :

Erste Erfahrungen mit dem Histaminwecker 48/80
in der Dermatologie.
Rass. Derm. Sif. 12 (1959)
Ref. in Zbl. Haut- u. Geschl.Kr. 106: 102-103
(1959)

Pohlers, J. :

Über die Dauer der Resorption von Hautquaddeln
mittels physiologischer Kochsalzlösung, iso-
tonischer Dextros und Knochenmarksöl und ihre
Altersabhängigkeit.
Z. Altersforschung 5: 309-318 (1951)

Radermecker, M. :

Comparaison de la sensibilité cutanée à l'hista-
mine et à la bradykinine de l'allergique et non-
allergique.
Int. Arch. Allergy 27: 213-220 (1965)

Rein, H. und M. Schneider :

Einführung in die Physiologie des Menschen.

Springer Verlag; Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964,
S. 232-233

Riecker, O.E. :

Zur Frage der Rhinitis vasomotorica.

Dtsch. med. Wschr. 72: 535-537 (1947)

Rietschel, L., M. Meffert und N. Sönnichsen :

Zur Messung der Hauttemperatur mit dem Infrarot-
strahlungsmeßgerät nach Kortum.

Derm. Mschr. 155: 802-812 (1964)

Rodriguez, J. und F. C. Plantilla :

In : Monthly Philippine Health Service 11: 236
(1931)

Zit. aus Engelhardt et al. (1958)

Rosenblatt, W. :

Zur Bedeutung von Testungen mittels intracutaner
Histamingaben.

Ärztl. Wschr. 619-621 (1950)

Rotta, C. und L. Ramandino :

Die Hauttemperaturmessung im Verlauf der intra-
dermalen Tuberkulinprüfung beim Menschen.

Minerva med. 49: 3831-3836 (1958)

Ref. in Zbl. Haut- u. Geschl.Kr. 104: 38 (1958)

Sachs, L. :

Statistische Auswertungsmethoden.

Springer Verlag; Berlin-Heidelberg-New York 1968

Schleinzer, R. und E. Loerbroks :

Das ultrarote Strahlungsbild der örtlichen
Antigen-Antikörperreaktion beim Menschen.
Dtsch. Arch. klin. Med. 201: 292-303 (1954)

Schmidt, P.W. :

Die Eignung der Intracutanprobe zum Nachweis
vaskulärer Überempfindlichkeit der Haut.
Arch. Derm. Syph. 161: 152-206 (1930)

Schmidt, W. :

Weitere Untersuchungen über die regionäre Ver-
schiedenheit bei intracutanen Hautprüfungen.
Klin. Wschr. 11: 378-379 (1935)

Schoeler, H. :

Über Thermographie.
Med. Welt 17: 1710-1716 (1966)

Schuppli, R. :

Klinische und experimentelle Studien zur
Pathogenese allergischer Vorgänge.
Dermatologica 96: 73-150 (1948)

Seusing, J. :

Lokale Gefäßreaktion nach intracutaner Histamin-
gabe bei Allergisierten.
Dtsch. med. Wschr. 2: 1336-1337 (1949)

Sherman, J. and E. Walzer :

The responsiveness of human skin to histamine
introduced by the electrophoretic technique.
J. invest. Derm. 4 : 187-193 (1947)

Simma, K. :

Histamintest bei peripheren Nervenverletzungen.
Wien Z. inn. Med. 28: 59.80 (1947)

Staar, J. jnr, a) :

Change in the reaction of the skin as evidence
of deficiant circulation in the lower extremities.
J. Amer. med. Ass. 90: 2092-2094 (1928)
Ref. in Zbl. Haut- u. Geschl.Kr. 29: 276 (1929)

Staar, J. jnr, b) :

The value of cutaneous histamine-reaction in the
prognosis of pedal lesions in diabetes mellitus.
Amer. J. med. Sci. 188: 548-554 (1935)
Ref. in Zbl. Haut- u. Geschl.Kr. 50: 25 (1935)

Stüttgen, G. a) :

Histamin und Allergie.
Med. Mschr. 4: 893-897 (1950)

Stüttgen, G. b) :

Zit. aus Bode und Korting : Haut- und Geschlechts-
krankheiten, Bd. 1
Georg Fischer Verlag; Stuttgart 1970

Swain, H.H. and E.L. Becker :

The whealing reactions of histamine and ragweed
pollen extract.
J. Allergy 23: 441-451 (1952)

Tronnier, H. und G. Hoppe-Seyler :

Zur kombinierten Anwendung physikalisch-
chemischer und physikalischer Meßverfahren an
der Haut.
Aesthet. Med. 14: 254-268 (1965)

Tuft, L. :

Studies on sensitisation as applied to skin
test reactions.

J. Allergy 26: 359-366 (1955)

Urbach :

Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten.
Maudrich; Wien 1935

Vaubel, W.E. et J.F. Doré :

Les applications de la thermographie à
l'immunologie.

Journ. Rad. Méd. Nucl. 48: 61-68 (1967)

Weller, E. :

Der Histamin-Erythem-Test und seine pathogno-
mische Bedeutung.

Ärztl.Forsch. 9: 284-292 (1955)

Werner, M. :

Die Histologie der allergischen Testreaktionen.
I. Mitteilung.

Int. Arch. Allergy 4: 14-16 (1953)

Zit. aus Hansen : Lehrbuch der klinischen
Allergie, S. 494 ff

Wildführ, G. :

Über die Abhängigkeit der Reaktionsbereitschaft
bei Allergietestungen und Desensibilisierungen
beim Wettergeschehen.

Dtsch. med. Wschr. 8 : 229-230 (1952)

Wiseman, R.D. :

Comparitive skin testing in the antecubital
and popliteal spaces.

J. Allergy 22: 541-543 (1951)

Wittig, H.J. :

Praktische Fragen zur Allergietestung.

Fortschritte der Medizin 84: 11-15 (1966) .

Herrn Professor Dr. H. C. Friederich möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas herzlich danken.

Ferner gilt mein Dank Herrn Dr. H. Geißler und Herrn Dr. M. Gloor für die wertvollen Anregungen und Unterstützungen bei der Durchführung der Versuche.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Frl. Hett und Herrn M. Kionke bedanken, die mir überaus hilfsbereit zur Seite gestanden sind.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren
die Damen und Herren Professoren und Dozenten :

Dimroth, Engelhardt, Friederich, Haan, Hennis,
Hort, Hering, Heuser, Janke, Karlson, Korb,
Mahr, Mann, Niemeyer, Nöth, Pantke, Petry,
Pfütz, Riecken, Rohen, Rosemann, Salfeld,
Schiff, Schmidt, Schnell, Seidel, Stuke,
Walcher.

LEBENS LAUF

=====

Am 13. Januar 1948 wurde ich als Sohn des Apothekers Siegfried und seiner Ehefrau Johanna Müller in Recklinghausen geboren. Ostern 1954 wurde ich in die katholische Volksschule in Essen-Heisingen eingeschult. 1958 wechselte ich auf das neusprachliche Leibniz-Gymnasium über, wo ich am 2. November 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1966 immatrikulierte ich mich an der Philipps-Universität Marburg an der Lahn mit Fachrichtung Zahnmedizin. Nach 10 Studiensemestern legte ich am 14. Dezember 1971 die zahnärztliche Prüfung ab. Danach war ich mit der Anfertigung der Promotionsarbeit beschäftigt. Vom 1. Oktober 1972 bis 31. Dezember 1972 leistete ich meine Wehrpflicht als Stabsarzt d.R. ab. Seitdem bin ich als zahnärztlicher Assistent tätig. Seit dem 22. Juni 1973 bin ich verheiratet.

